Beiträge zur Frühdiagnose der Masern,

mit besonderer Berücksichtigung des Blutbildes.

Inaugural-Dissertation

zur

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Max Ludwig,
approb. Arzt aus Wiesbaden.

MÜNCHEN 1910.
BUCH- UND KUNSTDRUCKEREI AUGUST VICTOR.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

medizinischen Fakultät

verfasst und einer

hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Ernst Lautenbach

approb. Arzt aus Schleiden

Beiträge zur Frühdiagnose der Masern,

mit besonderer Berücksichtigung des Blutbildes.

Inaugural-Dissertation

zur

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Max Ludwig,
approb. Arzt aus Wiesbaden.

MÜNCHEN 1910.
BUCH- UND KUNSTDRUCKEREI AUGUST VICTOR.

ACAD. MED. BAT BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München.

Referent: Herr Geh. Rat Prof. Dr. von Bauer.

Meiner lieben Mutter

in Dankbarkeit

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545819_0103

Von den Symptomen, welche dem Höhestadium der Masernerkrankung vorangehen und somit es ermöglichen, in einer gewissen Anzahl von Fällen eine Frühdiagnose zu stellen, ist das bekannteste wohl das Auftreten der Koplik'schen Flecken. Diesem Phänomen wollen wir in dieser Arbeit zunächst unser besonderes Augenmerk zuwenden.

Bevor wir uns näher mit der Erscheinung der Koplikschen Flecken befassen, dürfte es vielleicht wünschenswert erscheinen, eine kurze Beschreibung des Symptoms zu geben, wie es sich dem Auge darstellt.

Das Koplik'sche Zeichen besteht in weisslichen, oft von einem roten Hof umgebenen Punkten, die durchschnittlich 0,2—0,6 mm im Durchmesser haben, wohl aber nie grösser wie 1 mm werden. Anfangs sind sie weiss und fast durchsichtig; später werden sie bläulich-weiss und überragen ein wenig das Niveau der Schleimhaut. Sie sind nur schwer abkratzbar. Sie treten auf an der Innenseite von Wangen und Lippen; hauptsächlich sind sie aber auf die Schleimhaut der Unterlippe lokalisiert und geben der Schleimhaut das Aussehen, als sei sie mit Kalk bespritzt, weshalb man sie auch mit dem Namen „Spritzflecken" bezeichnet hat. Bei Tageslicht oder auch bei elektrischer Beleuchtung sind sie sehr deutlich wahrnehmbar, während sie bei Lampen- oder Kerzenlicht dem Auge nicht sichtbar sind. Die Dauer dieser Flecken ist sehr variabel und schwankt zwischen 2 und 6 Tagen.

Zunächst muss man die Frage aufwerfen, ob diese Koplik'schen Flecken ein Symptom sind, das speziell nur für Masern in Betracht kommt. Diese Frage ist zu bejahen.

Der Koplik ist für Morbilli direkt pathognomisch. Sein Fehlen schliesst aber eine Masernerkrankung nicht unbedingt aus. Doch auch bei den Masernkranken, bei denen bei der Untersuchung kein Koplik nachzuweisen war, ist oft die Möglichkeit nicht auszuschliessen, dass er doch vor dem Auftritt des Exanthems vorhanden gewesen ist, aber nicht mehr sichtbar war, als man nach Masernsymptomen forschte, da der Koplik im Floritionsstadium häufig schon verschwunden ist. Um nun dieses Symptom zur Frühdiagnose und damit prophylaktisch verwerten zu können, ist es von grösster Wichtigkeit, festzustellen, wie viel Zeit vor dem Ausbruch des Exanthems der Koplik konstatiert werden kann.

Bei 12 von Hecker beobachteten Kindern trat bei 3 Masernerkrankungen der Koplik zugleich mit dem Exanthem auf; bei 5 Kindern einen Tag vor dem Exanthem, bei je 2 Kindern 2 und 3 Tage vor dem Eruptionsstadium. Also konnte bei einem Drittel dieser Fälle durch das Erscheinen des Koplik 2 und mehr Tage vor dem Exanthem die Frühdiagnose auf Masern gestellt werden.

Sehr beachtenswert ist eine grössere Statistik von Jacobson und Baltaceanu, die bei einer Masernepidemie sich der Mühe unterzogen haben, in 143 Fällen von Morbilli festzustellen, ob und zu welcher Zeit der Koplik bei den einzelnen Kranken auftrat; das Resultat ist folgendes: Bei den 143 Fällen wurde Koplik bei 130 Kranken nachgewiesen, 9 % der Patienten zeigten demnach dieses Phänomen nicht, jedoch geben die Verfasser selbst zu, dass bei diesen 9 % der Koplik bei der Untersuchung schon geschwunden sein konnte. Von den 130 Fällen mit Koplik konnte bei 105 der Termin des ersten Auftretens dieses Symptoms nachgewiesen werden, und es ergibt sich, dass die Flecken sichtbar wurden:

in 71 Fällen zugleich mit dem Exanthem,
„ 18 „ 2 Tage vor „ „
„ 5 „ 3 „ „ „ „
„ 6 „ 4 „ „ „ „
„ 4 „ 5 „ „ „ „
„ 1 „ 6 „ „ „ „

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, dass in rund 5 % der Fälle der Koplik 3 Tage, in 6 % der Erkrankungen der Koplik 4 Tage, in 4 % 5 Tage und in 1 % 6 Tage vor der Eruption sichtbar wurde. Zählt man die 18 Fälle, in denen der Koplik 2 Tage vor dem Exanthemausbruch sich zeigte, hinzu, so konnte in rund 33 % das Koplik'sche Zeichen sicher frühdiagnostisch und damit prophylaktisch verwertet werden, während in 67 % der Fälle der Koplik zugleich mit dem Exanthem auftrat. Also finden wir auch hier wieder in einem Drittel der Masernerkrankungen die Koplik'schen Flecken dem Exanthem vorangehend.

Kurz erwähnt sei noch, dass Sperk einen Fall von einer allerdings ihm zweifelhaften Masernerkrankung angibt, bei welcher sich der Koplik deutlich ausgeprägt zeigte, ein Exanthem aber nicht auftrat. Die gleiche Beobachtung wurde auch von Hecker gemacht,*) der bei einem 6jährigen Mädchen unzweideutige Spritzflecken bemerkte, ohne dass es zu irgendwelchen weiteren Erscheinungen von Masern gekommen wäre.

Im Anschlusse hieran sei noch einer Veröffentlichung Schicks gedacht, der ein den Koplik'schen Flecken analoges Symptom an der Karunkula lacrymalis gefunden hat und „Konjunktivalkoplik" benannt hat. Bei dem von ihm angegebenen Falle war synchron mit dem Auftreten des Koplik die Karunkel aufgequollen und etwas oedematös; die Oberfläche der Karunkel war durch dicht angeordnete Knötchen, die im Zentrum weisse Flecken zeigten, mehr graurot und grieselig; analoge Bildungen, die aber nur ganz spärlich sich zeigten, fanden sich auch in der Umgebung der Karunkel. Die übrige Konjunktiva palpebrarum war wohl gerötet und geschwollen, aber es fanden sich dort nicht die besagten Veränderungen. Auch Escherich hat einige Fälle beobachtet, bei denen sich auf der Karunkel die oben genannten Veränderungen ergaben und zwar zu einer Zeit, da auf der

*) Mündliche Mitteilung.

Schleimhaut des Mundes noch keine Spur einer pathologischen Veränderung sichtbar war.

Dieser Conjunctival-Koplik könnte also als Frühsymptom auch sehr wertvolle Dienste leisten, und es erscheint daher wohl angezeigt, bei suspekten Fällen auch die Caruncula lacrimalis einer genauen Inspektion zu unterziehen; vielleicht wird man dann in manchen Fällen die Diagnose stellen können, bevor ein sonstiges äusseres Anzeichen zu erblicken ist.

Mit diesen kurzen Ausführungen sind wohl die wichtigsten Momente, die bei dem Symptom der Koplik'schen Flecken in Betracht kommen, genügend hervorgehoben und wir kommen nun zur Betrachtung eines anderen Phänomens, dem zur frühzeitigen Erkennung der Masern ebenfalls eine hohe Bedeutung zukommt; es ist dies die Veränderung, die das Blutbild in der Inkubationszeit erleidet.

Zunächst sei uns gestattet, einen kurzen Ueberblick über die Blutveränderungen bei einigen der wichtigsten Infektionskrankheiten zu geben, wie sie Türk in seinen „Klinischen Untersuchungen über das Verhalten des Blutes bei akuten Infektionskrankheiten" beschrieben hat.

Bei der Pneumonia crouposa finden wir eine absolute Vermehrung der weissen Blutkörperchen, die schon wenige Stunden nach dem Schüttelfroste nachweisbar ist. Es wurden 15000—30000 Leukocyten im ccm. gezählt. Sehr hohe Zahlen erwecken Verdacht auf eitrige Komplikationen. Auf der Höhe der Erkrankung bleibt die Leukocytose bestehen mit ziemlich unregelmässigen Schwankungen. Manchesmal geht sie parallel mit der Zunahme der Infiltration. Bei Pseudokrisen bleibt die Leukocytenzahl gewöhnlich hoch. Bei der definitiven Krise sehen wir recht häufig schon am Tage vor dem Temperatursturz eine deutliche Tendenz der Leukocyten zum Abfall. Eine längere Zeit die Krisis überdauernde Leukocytose weist meist auf eine verzögerte Lösung oder auf Komplikationen hin. Bei der lytischen Entfieberung tritt der Leukocytenabfall allmählich ein. Ein neuer Anstieg nach dem Abfall kann ein Recidiv ankünden. Zugleich mit der Vermehrung der Gesamtleuko-

cytenzahl tritt konstant eine Vermehrung der polynucleären neutrophilen Zellelemente ein bei gleichzeitig konstanter relativer, oft auch absoluter starker Verminderung der Lymphocyten und bis zum Verschwinden gesteigerten absoluter Verminderung der eosinophilen Zellen. Diese letzteren treten öfters schon kurz vorher, stets aber mit Beginn der Lysis wieder spärlich in den Kreislauf zurück, dann tritt eine rasche Zunahme auf. Haben die eosinophilen Zellen hohe Werte erreicht, so kann man die Infektion mit Sicherheit als erloschen erklären. Die roten Blutzellen zeigen keine charakteristischen Veränderungen. Die Blutblättchen sind bei Beginn und auf der Höhe der Erkrankung stets reichlich vermehrt.

Der Typhus abdominalis zeigt in unkomplizierten Fällen niemals eine Leukocytose, sondern eine in der ersten Krankheitswoche wenig ausgesprochene, später sehr deutliche Verminderung der Leukocyten, die oft hohe Grade erreicht und während der Rekonvaleszenz noch längere Zeit andauert. Gleichzeitig mit dieser Leukopenie tritt fast regelmässig eine progressive prozentische Vermehrung der Lymphocyten auf Kosten der polynucleären neutrophilen Zellen auf. Ferner zeigt sich während des Höhestadiums eine hochgradige Verminderung der eosinophilen Zellen, die bis zum völligen Verschwinden führen kann. Die roten Blutkörperchen zeigen keine charakteristischen Veränderungen; die Blutblättchen sind häufig deutlich vermindert.

Bei der Meningitis cerebrospinalis epidemica ist regelmässig eine ausgesprochene Leukocytose vorhanden, d. h. eine Vermehrung der polynucleären neutrophilen Elemente, während namentlich auf der Höhe der Erkrankung die Lymphocyten und besonders die eosinophilen Zellen stark vermindert sind. Die Erythrocyten zeigen keine Veränderung; die Blutblättchen sind reichlich vorhanden, oft vermehrt.

Die Meningitis tuberculosa unterscheidet sich von der Meningitis cerebrospinalis dadurch, dass sich hier keine

ausgesprochene Vermehrung der polymorphkernigen neutrophilen Zellen findet und ausserdem der Fibringehalt des Blutes stark vermindert ist.

Bei Scarlatina tritt während einzelner Abschnitte des Krankheitsverlaufes eine Leukocytose auf. Diese schwindet erst längere Zeit, nachdem das Exanthem und die fieberhaften Erscheinungen verschwunden sind. Die eosinophilen Zellen sind zu Beginn der Erkrankung spärlich oder höchstens in normaler Zahl vorhanden, während sich nach der Höhe des Exanthems und während der Abschuppung eine konstante Vermehrung zeigt.

Ueber das Blutverhältnis bei Morbilli gibt Türk an der Hand von 3 Masernerkrankungen Erwachsener im Alter von 17, 18 und 19 Jahren an, dass unkomplizierte Masern bei Erwachsenen niemals Anlass zu einer Leukocytose geben, sondern dass sich eine ausgesprochene Leukopenie vorfindet, die am deutlichsten während der Eruption und Blüte des Exanthems zu beobachten ist. Bestehende Leukocytose weist auf die Wahrscheinlichkeit einer Komplikation hin. Die Prozentwerte der polynucleären neutrophilen Zellen sinken manchmal etwas unter die Norm herab; die Lymphocyten sind vermindert, meist auch die eosinophilen Zellen. Die grossen mononucleären Zellen zeigen schon während des Eruptionsstadiums, ganz besonders aber und konstant im Stadium des Abblassens hochnormale Werte. Die Erythrocyten ergeben keine charakteristischen Veränderungen.

Diese Beispiele legen Zeugnis dafür ab, wie stark die Veränderungen sind, die durch die akuten Infektionskrankheiten in der Zusammensetzung des Blutes hervorgerufen werden und wie energisch das Blut auf die in den Körper eingedrungenen Giftstoffe reagiert.

Alle diese Ausführungen sind jedoch Beobachtungen, die während des Floritionsstadiums und später gemacht wurden, während das Inkubationsstadium unberücksichtigt blieb. Es sind überhaupt bis jetzt nur wenige Untersuchungen während des Inkubationsstadiums aufgestellt worden; es liegt dies wohl in erster Linie daran, dass es

schwer ist, Fälle zu erhalten, an denen man während der Inkubationszeit seine Untersuchungen anstellen könnte. Denn in Kliniken, Krankenhäuser usw. kommen die Krankheitsfälle meist erst dann, wenn die Krankheit schon voll ausgebrochen ist, und in der Privatpraxis wird man selten wohl so vernünftige Angehörige finden, die es zulassen, dass man tagelang Blutproben entnimmt. Ganz besonders liegen aber bei Masern die Verhältnisse ungünstig, da man es hier mit meist kleinen Kindern zu tun hat, die an sich schon alles in Bewegung setzen, um dieser ihnen sehr unangenehmen Prozedur nicht unterworfen zu werden, abgesehen davon, dass die Eltern wohl meist nicht die Einsicht haben, aus welchem Grunde an ihren nach ihrer Meinung völlig gesunden Lieblingen derartige lästige Untersuchungen ausgeführt werden sollen.

Von Interesse bei diesen Ausführungen dürfte es wohl sein, wenn wir eine kurze Uebersicht über die Fortschritte geben, die sich im Laufe der Jahre durch die Blutuntersuchungen der Masernerkrankungen ergaben, und zwar wollen wir die bisherigen Forschungsergebnisse in chronologischer Reihenfolge kurz durchgehen.

1889. Hayem veröffentlicht einige Blutbefunde bei Masern während des Florationsstadiums. Nach diesen Untersuchungen wird das Blutbild der an Morbilli erkrankten Personen, namentlich wenn es sich um leichte Formen handelt, nur wenig verändert. Ist jedoch die Krankheit mit starken Katarrhen, Bronchitis etc. kompliziert, so konstatiert er, besonders zur Zeit der Eruption entzündliche Veränderungen, wie geringe Vermehrung des Fibrins und der weissen Blutkörperchen ganz allgemein.

1890. Pée findet eine Verminderung der Leukocyten, aber erst im Eruptionsstadium.

Im gleichen Jahre stellte Pick fest, dass auf der Höhe des Fiebers keine Leukocytose auftritt.

1892. Rieder gibt an, er habe in 2 Fällen eine mässige Leukocytose festgestellt, während sich in 5 Fällen normale Zahlen für die Leukocyten und auch sogar eine Leukopenie

bis zu 2700 ergeben habe. Rieder weist als der erste darauf hin, dass man diese Leukopenie differential-diagnostisch gegen Scharlach verwerten kann. In der Angabe des Auftretens einer Leukopenie liegt schon ein bedeutender Fortschritt, wie wir nachher sehen werden.

Gleichzeitig findet Zappert kurz vor der Entfieberung normale Leukocytenzahlen und ein Verschwinden der eosinophilen Zellen.

1893. Felsenthal weist in 8 Fällen nach, dass niemals eine Leukocytose auftritt; in einigen Fällen findet er Leukopenie und eine Verminderung der eosinophilen Zellen während des Eruptionsstadiums. Er gibt die Möglichkeit zu, dass man die beiden letzten Punkte differential-diagnostisch gegen Scarlatina verwerten könne.

Zu gleicher Zeit findet Sobotka eine Leukocytose im Inkubations- und Prodromalstadium, die vor dem Auftreten des Fiebers ziemlich konstant schwindet und bis zur Leukopenie herabsinken kann, während sie bei Scarlatina bestehen bleibt.

1898. In dieses Jahr fallen dann die auf pag. 6 schon näher ausgeführten Untersuchungen Türk's über Morbilli bei Erwachsenen, mit dem Befunde der Leukopenie und der Lymphocytenverminderung im Stadium exanthematicum.

Diese Ergebnisse verdienen deshalb besondere Erwähnung, weil Türk nicht nur von Leukocyten im allgemeinen spricht, sondern eine Differenzierung der einzelnen Arten der weissen Blutkörperchen durchführt und diese gegen einander bezüglich ihrer Zahlenverschiebungen vergleicht.

1899. Aehnlich wie Sobotka konstatiert Combe, es finde sich im Inkubationsstadium eine mehrtägige Hyperleukocytose, der eine Verminderung der Leukocyten im Floritionsstadium folge.

1902. Reckzeh hat 10 Fälle auf der Höhe der Erkrankung untersucht und ist zu dem Resultate gekommen, dass eine auffällige Verminderung der Leukocyten auftritt. Die einkernigen kleinen Zellen (Lymphocyten) zeigen zu Beginn

des Exanthems eine Verminderung, steigen aber dann wieder an. Die polymorphkernigen neutrophilen Zellen zeigen im ganzen ein umgekehrtes Verhalten. Die eosinophilen Zellen sind stets spärlich und können beim Beginn des Exanthems gänzlich fehlen. Ein Fehlen der Leukopenie oder gar eine Leukocytose im akuten Stadium deutet er auf bestehende Komplikationen.

1904. Nach Tiliston besteht in der Inkubationszeit eine Leukocytose, die ihr Maximum 6 Tage vor dem Ausbruche des Exanthems erreicht und dann abnimmt. Bis zur vollen Entwicklung des Exanthems sinkt die Leukocytenzahl bis zur Leukopenie herab.

1904. Die Untersuchungen Erbens haben das Ergebnis, dass während des Fieber- und Eruptionsstadiums infolge vorwiegender Zerstörung der kleinen Lymphocyten und späterhin vielleicht auch wegen Mangel an Ausschwemmung derselben eine polynucleäre neutrophile Leukocytose vorgetäuscht wird. Mit dem Temperaturabfall wird diese durch eine sprunghafte Vermehrung der kleinen Lymphocyten im Blutbilde beseitigt. Die eosinophilen Zellen, die während der Eruption aus dem Blutbilde vollständig geschwunden waren, treten nun wieder in steigender Menge auf.

1905. Flesch und Schossberger geben an, im Floritions-, Prodromal-, ja auch schon im Inkubationsstadium bei Masern zeige sich eine hochgradige Verschiebung des neutrophilen Blutbildes nach links.*) Sie sahen diese Verschiebung bereits 6 bis 7 Tage vor dem Auftreten der Koplik'schen Flecken beginnen und 1 bis 4 Tage vor diesem Symptom ihr Maximum erreichen. Sie nehmen jedoch an, dass diese Veränderung des neutrophilen Blutbildes nur von untergeordneter Bedeutung für die Diagnose der Masern sei.

1909. Gelegentlich eines in Wien gehaltenen Vortrages über Masernerkrankungen bei Kindern erwähnt Sperk, dass sich

*) Siehe Erklärung des Arneth'schen Blutbildes, pag. 18.

eine Leukopenie nicht nur während des Exanthems findet, sondern auch oft als Prodromalsymptom, wodurch diese Leukopenie diagnostisch verwertbar wird.

1910. In einer neu erschienenen Arbeit hat Käthe Neumark angegeben, dass sie in 26 Fällen Blutuntersuchungen während des Floritionsstadiums angestellt hat mit dem Resultate, dass sich eine Verminderung der Leukocytenzahl einstellt.

Mit dieser kurzen Zusammenstellung dürfte die bis jetzt über die Blutuntersuchungen bei Masern erschienene Literatur so ziemlich erschöpft sein.

Fassen wir nun das Ergebnis aller dieser Untersuchungen in gedrängter Kürze zusammen, so ergibt sich zunächst, dass die weitaus meisten der bisher erschienenen Abhandlungen sich nur mit den Blutveränderungen während des Eruptionsstadiums befassen, fast ausnahmslos mit dem Resultate einer Leukopenie und einer Verminderung der Lymphocyten während des exanthematischen Stadiums. In diesem Zeitpunkte können natürlich für die Frühdiagnose keine Anhaltspunkte mehr gewonnen werden.

Von den wenigen, die auch das Inkubationsstadium in ihre Betrachtung gezogen haben, fanden Combe, Tiliston und auch Sobotka eine Leukocytose im Vorstadium. Dann gehört hierher noch die Beobachtung Sperk's, dass sich eine Leukopenie oft schon während des Prodromalstadiums einstelle; Flesch und Schossberger konstatieren eine Verschiebung des neutrophilen Blutbildes nach links schon 6–7 Tage vor dem Auftreten der Koplik'schen Flecken, welche ihren Höhepunkt 1–4 Tage vor dem Ausbruch des Koplik erreichte.

Hier setzen nun die Arbeiten Heckers ein, der es sich zur Aufgabe gestellt hat, das Blutbild der Masern speziell während der Inkubation zu erforschen. Hecker hat an zehn Kindern im Inkubationsstadium bis 16 Tage vor dem Ausbruche des Exanthems Blutuntersuchungen angestellt und ist zu folgendem Ergebnisse gekommen; Im Inkubationsstadium kann eine Leukocytose vorkommen; sie ist aber nicht kon-

stant und nur von kurzer Dauer. Für irgendwelche diagnostische Zwecke kommt sie nicht in Betracht. In der Regel fand sich 1—3 Tage vor dem Auftreten des Koplik eine deutliche Verminderung der Gesamtleukocytenzahl, eine Leukopenie, die mit dem Ausbruche des Exanthems noch zunahm. Bei einzelnen Fällen war diese Leukopenie schon im ersten Stadium der Inkubation nachweisbar, nämlich 10—11 Tage vor dem Auftreten des Koplik. Diese Leukopenie wurde an einzelnen Tagen durch eine deutliche Hyperleukocytosis oder auch durch normale Leukocytenwerte unterbrochen. Mithin war also ein starkes Schwanken der Gesamtleukocytenmenge zu konstatieren.

Auffällig war eine Verminderung der Lymphocyten (Lymphopenie), die konstant im Floritionsstadium auftrat, bei der Mehrzahl der Fälle aber auch schon im Inkubationsstadium ausgesprochen war und zwar 3—5 Tage vor dem Auftreten der Koplik'schen Flecken. In der Hauptsache handelt es sich hierbei um einen wirklichen Schwund der Lymphocyten und nur zum kleinen Teil auch um eine Vermehrung der polymorphkernigen neutrophilen Zellen. Sodann hat auch Hecker eine Verschiebung des neutrophilen Blutbildes nach links gefunden, jedoch nur für das Floritionsstadium, nicht für das Inkubationsstadium; eher machte sich in den drei letzten Tagen vor dem Auftreten des Koplik eine gewisse Verschiebung nach rechts geltend, insoferne die 3- und 4-kernigen neutrophilen Zellen eine Zunahme zeigten.

An diese Arbeit Heckers schliessen sich unsere Untersuchungen an, die eine Ergänzung und Fortsetzung der Beobachtungen Heckers bilden.

Bei unseren Untersuchungen handelt es sich um zwei Brüder, von denen der eine, Erik, 6 Jahre, der andere, Hugo, 4 Jahre alt ist. Erik erkrankte als erster an Masern. Am 5. Januar zeigten sich bei ihm die ersten Symptome, die den Verdacht auf Morbilli erweckten. Er bekam Husten, Schüttelfrost, Schwindelgefühl, seine Augen waren gerötet; am 7. Januar zeigte sich eine ausgesprochene Konjunctivitis, der Husten dauerte fort, die Haut war blass. Am 8. Januar abends be-

gann das Exanthem auszubrechen. Am folgenden Tage breitete sich der Ausschlag auf dem ganzen Körper aus und erst dann wurden die Koplik'schen Flecken schwach sichtbar. Am 10. Januar trat Entfieberung ein.

Am 5. Januar, dem Tage der ersten bemerkbaren Masernsymptome, wurden sowohl von Erik, als auch von seinem bis jetzt noch völlig gesunden Bruder die ersten Blutproben entnommen. Es wurde somit der Zeitpunkt wahrgenommen, in dem die erste Infektionsmöglichkeit bei Hugo bestand. Das erste äussere Symptom bei Hugo war eine am 12. Januar auftretende Conjunctivitis, die ja wohl allein kaum einen einigermassen sicheren Schluss auf Morbilli ziehen lässt. Diese verschwand dann auch wieder. Die Stimmung war bis dahin eine euphorische. Am 18. Januar trat wieder Conjunctivitis auf, diesmal verbunden mit Temperaturerhöhung. Am 20. Januar bekam Hugo Schwindelgefühl, und es zeigte sich auch eine intensive Rötung des Zahnfleisches. Am folgenden Tage brach dann das Exanthem aus, und auch hier kam nun erst der Koplik mit geringer Intensität zum Ausbruch.

Ueber die Technik der Blutuntersuchungen sei kurz folgendes gesagt: Das Blut wurde durch Stiche in die Fingerkuppe gewonnen und zwar von Erich 3 Blutproben und von Hugo 6 Blutproben. Die Tage, an denen sie entnommen wurden, sind aus der am Schlusse beigefügten Tabelle ersichtlich. Gefärbt wurde bei jeder Blutuntersuchung mit Eosin-Methylenblau nach May-Grünwald und mit Azur nach Giemsa. Von jeder Färbungsart wurden über 300 Zellen gezählt, sodass jede Zählung im ganzen über 600 weisse Blutkörperchen umfasste. Bei der Zählung wurden folgende Rubriken notiert:

I. Lymphocyten.

II. polymorphkernige neutrophile Leukocyten.
   a) einkernige neutrophile Leukocyten,
   b) zweikernige „ „
   c) dreikernige „ „
   d) vierkernige „ „

III. Grosse mononucleäre Zellen.

IV. Uebergangszellen.

V. Eosinophile Zellen.

VI. Zerfallszellen.

Die so gewonnenen Zahlen wurden dann auf je 100 gezählte Leukocyten umgerechnet. Die Gesamtleukocytenmenge wurde gezählt in der Thoma-Zeiss'schen Zählkammer mit 2 Kontrollzählungen, von denen das Mittel genommen wurde.

Das Ergebnis dieser Zählungen bestätigte die Angaben Heckers. An der Hand der Tabelle ist ersichtlich, dass bei beiden Geschwistern eine absolute Leukopenie im Inkubationsstadium auftrat, bei Erik beginnend einen Tag vor dem Ausbruche des Exanthems.

Deutlich ausgeprägt ist jedoch dieser Leukocytensturz bei dem die ganze Inkubationszeit hindurch beobachteten Krankheitsfalle von Hugo. Hier sehen wir, wie die 16 und 9 Tage vor dem Ausbruche des Exanthems deutlich erhöhte Leukocytenzahl 5 Tage später abfällt und bis 2 Tage vor dem Ausbruche des Exanthems weiter sinkt. Die 8 Tage vorher auftretende Hyperleukocytose von 17300 Leukocyten entspricht auch einer sowohl von Hecker, als auch von früheren Autoren gemachten Beobachtung, dass sich ganz früh im Inkubationsstadium des öfteren eine Vermehrung der weissen Blutkörperchen findet, die aber sporadisch auftritt und sehr bald einer Leukopenie Platz macht. Bleibt diese Leukopenie aus, so kann man mit ziemlicher Sicherheit auf das Vorhandensein einer eitrigen Komplikation schliessen. Auch Hecker gibt einen solchen Fall von Ausbleiben der Leukopenie an, bei dem während der Masernerkrankung eine eiterige Parulis bestand und dadurch eine grosse Menge von Leukocyten in den Blutkreislauf geworfen wurde.

Ebenso, wie sich in dem Blutbild nach der Maserninfektion Veränderungen der Zahlen der Gesamtmasse der weissen Blutkörperchen zeigen, finden sich auch bei den einzelnen Leukocytenformen ziemlich erhebliche Verschiebungen in dem Zahlenverhältnisse unter einander.

Flesch und Schlossberger, besonders aber Arneth haben nachgewiesen, dass sich im Blute des gesunden Menschen die neutrophilen polymorphkernigen Zellen stets in einem gewissen konstanten Verhältnisse zu einander verhalten. Man hat auf 100 neutrophile Zellen nach der Zahl der Kerne differenziert, folgende Verhältniszahlen festgelegt:

	einkernig	zweikernig	dreikernig	vierkernig
	32	51	15	0
bzgl.	38	36	22	4

Bei der Masernerkrankung tritt nun eine Verschiebung der neutrophilen Zellen nach links ein, d. h. die einkernigen Zellen nehmen zu Ungunsten der mehrkernigen Zellen an Zahl zu. Diese Verschiebung beginnt nach Hecker mit und kurz nach dem Auftreten des Koplik, schwindet aber mit dem Abfall des Fiebers wieder. Hecker hat im Inkubationsstadium keine Vermehrung der einkernigen neutrophilen Zellen gefunden. Unsere Tabellen bestätigen den Befund Heckers, dass im Floritionsstadium eine bedeutende Vermehrung des Prozentsatzes der einkernigen neutrophilen Zellen stattfindet zu ungunsten der mehrkernigen; bei Hugo finden wir aber auch schon im Inkubationsstadium 3 Tage vor dem Auftreten des Koplik eine ausgesprochene Vermehrung der einkernigen neutrophilen Zellen, welches Phänomen man wohl auch für die Frühdiagnose der Masern verwerten kann. Um die Verschiebung deutlicher zu machen, fügen wir der Arneth'schen Normaltabelle die von uns gefundenen Resultate der Gesamtneutrophilen-Zellen auch in % ausgerechnet bei.

Tabelle der neutrophilen polymorphkernigen Leukocyten.

(Die einzelnen Gruppen in % der Gesamtneutrophilen polymorphkernigen Zellen ausgedrückt.)

Erik:

	einkernig	zweikernig	dreikernig	vierkernig
5. I. 1910	40,7	48,1	10,0	1,1
7. I. 1910	68,2	28,8	2,5	0,4
10. I. 1910	64,6	31,1	3,8	0,5

Hugo:

	einkernig	zweikernig	dreikernig	vierkernig
5. I. 1910	43,3	39,8	14,7	2,1
10. I. 1910	47,0	37,5	15,5	0
12. I. 1910	34,4	40,5	21,8	3,2
17. I. 1910	**40,4**	44,8	13,5	1,2
18. I. 1910	**49,5**	42,7	7,3	0,5
19. I. 1910	**51,8**	38,3	8,8	0,9

Die beiden grossen Gruppen der weissen Blutkörperchen, Lymphocyten und Polynucleäre neutrophile Leukocyten zeigen auch eine Veränderung ihres Verhältnisses. Es tritt nämlich eine Lymphopenie ein, die nach den Untersuchungen Hecker's unter zehn Kindern bei dreien schon am fünften, bezw. am dritten Tage vor dem Koplik sich zeigte. Auch bei Hugo sehen wir die Lymphopenie bereits 4 Tage vor dem Auftreten des Koplik deutlich ausgeprägt. Auch die polymorphkernigen Zellen zeigen eine Verminderung, die aber die Verringerung der Lymphocyten bei Weitem nicht erreicht.

Man könnte hier nun einwerfen, diese Lymphopenie sei eine nur scheinbare, auf einer starken Vermehrung der neutrophilen polymorphkernigen Leukocyten beruhende, wodurch die Lymphopenie vorgetäuscht werde. Wäre dies der Fall, so müsste eine Vermehrung der Gesamtleukocytenzahl eintreten. In der Tat ist aber, wie wir oben zeigten, eine Verminderung der Gesamtleukocytenzahl vorhanden (Leukopenie), woraus klar folgt, dass wir es hier mit einer absoluten Lymphopenie zu tun haben.

Multiplizieren wir die Gesamtleukocytenzahl mit der Prozentzahl der polymorphkernigen neutrophilen Zellen und dividieren dieses Produkt durch 100, so erhalten wir die absolute Lymphocytenzahl. Die absolute Leukocytenzahl ist zu berechnen, wenn wir an Stelle der polymorphkernigen neutrophilen Zellen die Prozentzahl der Lymphocyten setzen. Wir erhalten so bei Hugo, wenn wir die absoluten Lymphocytenzahlen als Zähler und die absolute Zahl der neutrophilen

polymorphkernigen Zellen als Nenner setzen, folgende Resultate:

12. Januar	7785 : 6920
17. Januar	3772 : 4508
18. Januar	3414 : 4452
20. Januar	3195 : 3337

Wir erkennen daraus, dass eine direkte Verschiebung zwischen Zähler und Nenner eintritt. Am 12. Januar ist der Zähler grösser wie der Nenner, am 17. Januar ist es bereits umgekehrt. Es ist dies der Termin, an dem sich aus dieser Umstellung die Diagnose auf Masern bereits stellen lässt. Rechnen wir nun, um ein Beispiel zu geben, die prozentuale Verminderung der Lymphocyten und der neutrophilen polyphormkernigen Leukocyten vom 12. Januar zum 17. Januar aus, so finden wir, dass die Zahl der Lymphocyten um 52 % abgenommen hat, während die polymorphkernigen neutrophilen Leukocyten um 35 % verringert sind. Wir haben es also mit einer wahren Lymphopenie zu tun.

Die eosinophilen Zellen, die während der Inkubationszeit eine sehr starke Verminderung erlitten hatten, bieten nichts charakteristisches, ebensowenig wie die mononucleären und die Uebergangszellen.

Hecker hat den Zerfallszellen besondere Beachtung geschenkt, ohne zunächst charakteristische Ergebnisse erzielt zu haben. Auch bei meinen Blutuntersuchungen haben die Zerfallszellen nichts ergeben, was diagnostische Bedeutung hätte, und es muss weiteren Beobachtungen und Untersuchungen überlassen werden, ob die Zerfallszellen frühdiagnostisch verwertbare Veränderungen zeigen. Die grossen mononucleären Zellen und die Uebergangszellen zeigen keine in Betracht kommenden Symptome. Die roten Blutkörperchen ergaben keine charakteristischen Veränderungen, ebenso wie die Blutplättchen.

Zum Schlusse sei noch einer klinischen Beobachtung Meunier's gedacht, der in den letzten Tagen der Maserninkubation eine Gewichtsabnahme von mehreren 100 Gramm

gefunden hat, die aber wohl frühdiagnostisch wenig zu bedeuten hat.

Wenn wir die Ergebnisse unserer Arbeit nun kurz zusammenfassen, so finden wir, dass in den allermeisten Fällen schon einige Tage vor dem Eruptionsstadium der Masern sich eine auffallende Verminderung der gesammten Leukocytenzahl einstellt, eine Leukopenie. Ferner tritt eine deutliche Verschiebung des neutrophilen Blutbildes nach links auf, d. h. es findet eine Vermehrung der einkernigen neutrophilen Zellen zu Ungunsten der mehrkernigen neutrophilen Zellen statt. Ferner ist die Umkehrung des Verhältnisses der Lymphocyten zu den polymorphkernigen neutrophilen Zellen charakteristisch und entspricht einer absoluten Lymphopenie.

Diese Symptome besitzen demnach zweifellos einen grossen Wert als Hilfsmittel zur Feststellung der Diagnose „Masern", da sie zu einer Zeit auftreten, in der die Krankheit noch nicht ansteckend auf die Umgebung einwirken kann. Wenn es in der Privatpraxis aus den oben angegebenen Gründen auch nicht so leicht sein wird, diese diagnostischen Kennzeichen zu verwerten, so wird man in den Krankenanstalten und Kinderheimen namentlich zu Epidemiezeiten doch wohl manchesmal durch eine frühzeitige Isolierung einer weiteren Infektionsmöglichkeit vorbeugen können.

Das Frühsymptom des Koplik kommt, da es nur in ca. einem Drittel der Fälle vor dem Ausbruche des Exanthems sichtbar wird, nicht so sehr prophylaktisch in Betracht, wenn es auch, namentlich für den praktischen Arzt ein immerhin sehr wichtiges und beachtenswertes Symptom zur frühzeitigen Erkennung der Masern bleiben wird.

Zum Schlusse erlaube ich mir Herrn Privatdozent Dr. Hecker für die freundliche Ueberlassung des Themas und seine liebenswürdige Durchsicht der Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

In gleicher Weise danke ich Herrn Geheimrat Prof. Dr. von Bauer für die freundliche Uebernahme des Referates.

Resultate der Blutuntersuchungen.

Die einzelnen Leukocytenformen in Prozent der Gesamtleukocyten ausgedrückt.

I. Erik.

Datum der Tage:	5. Jan.	6. Jan.	7. Jan.	8. Jan.	9. Jan.	10. Jan.	
Klinische Erscheinungen	Husten, Schwindel, Frieren, Müdigkeit, rote Augen.	Euphonie	Conjunctivitis, Blässe, Husten; kein Koplik.	Abends Beginn des Exanthems; kein Koplik.	Ausbreitung des Exanthems; etwas Koplik.	Entfieberung; Ausschlag im Ganzen nicht stark	
Lymphocyten	35.4		45.7			41.4	
Polymorphkernige neutrophile Leukocyten: 1 kernige	19.7		34.7			32.3	
2 kernige	23.3		14.6			15.5	
3 kernige	4.8		1.2			1.9	
4 kernige	0.5		0.2			0.2	
(48.3)			(50.7)			(49.9)	
Grosse mononucleäre Zellen	4.6		0			0.4	
Uebergangszellen . . .	3.5		0.6			3.1	
Eosinophile Zellen . . .	2.0		2.1			0.3	
Zerfallszellen	5.9		0.4			4.5	
Gesamtleukocytenmenge .	12600		**10000**				

II. Hugo.

Datum der Tage:	5. Jan.	10. Jan.	12. Jan.	17. Jan.	18. Jan	19. Jan.	20. Jan.	21. Jan.
Klinische Erscheinungen:			Conjunctivitis		Fieber, Conjunctivitis; kein Husten, kein Koplik.		Fieber, Schwindel, Abends Rötung des Zahnfleisches, kein Husten.	Ausbruch des Exanthems; nachmittgs. Husten etwas Koplik.
Lymphocyten	44.7	47.3	45.4	41.1	40.8	45.0		
Polymorphkernige neutrophile Leukocyten: 1 kernige	19.8	15.9	13.9	20	26.2	24.6		
2 kernige	18.3 (45.7)	12.6 (33.7)	16.3 (40 2)	22.2 (49.5)	22.6 (53.1)	18.2 (47.4)		
3 kernige	6.7	5.2	8.8	6.7	4.0	4.2		
4 kernige	0 9	0	1.2	0.6	0.3	0.4		
Grosse mononucleäre Zellen	0.4	1.2	2.3	0.7	1.1	1.2		
Uebergangszellen . . .	2.8	3.7	4 2	2 6	1.9	1.8		
Eosinophile Zellen . . .	4.9	5.0	6.2	2.9	0	1.3		
Zerfallzellen	1.1	8.7	1.3	3.0	3.0	3.1		
Leukocytenmenge . . .	14600		17300	**9200**	**8400**	**7100**		

Neutrophiles Blutbild im Inkubationsstadium bei 10 Masernerkrankungen.

Von 100 neutrophilen polymorphkernigen Leukocyten sind einkernig:

	16	15	14	13	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1*	Exanthem-ausbruch
1. Hugo .			43				47		34				40	50	52		Koplik
2. Erik .														41	68		Koplik
3. Carola														52	73 K		
4. Klemens														52		70 K	
5. Iddy .						30		34		61						K	
6. Hilde .		13	11	14	21	24	21		32	19		11			24		45 Koplik
7. Inge .	59	50	33		28	16		37			27	31	24		10	55 K	52
8. Marie .											55			37 K	51		
9. Anna .											38			52 K	59		
10. Gisela .							56	44	57	54	56	67	69	74	83	87 K	

*) Die über der Tabelle befindlichen Zahlen geben die Anzahl der Tage vor dem Ausbruch des Exanthems an. K. bedeutet Koplik.
Das Ansteigen der einkernigen neutrophilen Leukocyten ist bei allen 10 Fällen sehr deutlich ersichtlich.

Die Blutuntersuchungen 3—10 sind von Hecker ausgeführt.

Literatur.

Erben: Klinische Untersuchung bei Masern, Scharlach und Varizellen. Zentralbl. f. Kinderheilkunde, 1904.

Flesch und Schossberger: Die Veränderungen des neutrophilen Blutbildes bei Infektionskrankheiten. Jahrbuch f. Kinderheilkunde, Bd. 62. 1905.

Hecker: Das Blutbild der Maserninkubation. Münchn. med. Wochenschr. 1909.

Hecker: Zytologische Studien während der Maserninkubation. Münchn med. Wochenschr. Nr. 30 1910.

Jakobson & Baltaceanu: Beiträge zum Studium des Koplikschen Zeichens bei Masern. Münchn. med. Wochenschr. 1909. Nr. 47.

Neumark: Ueber das Verhalten der Leukocyten bei Masern. Arch. f. Kinderheilkunde, 1910.

Reckzeh: Das Verhalten des Blutes bei Scharlach und Masern. Zentralbl. f. klinische Medizin. Bd. 45. 1902.

Schick: Ueber ein den Koplik'schen Flecken analoges Frühsymptom der Masern an der Caruncula lacrymalis. München. med. Wochenschr. 1908. Nr. 16.

Sobotka: Zur Kenntnis des Vaccineprozesses.

Tilliston: The blood in measles. Archiv f. Kinderheilkunde 1904.

Türk: Klinische Untersuchungen über das Verhalten des Blutes bei Infektionskrankheiten.

Lebenslauf.

Ich, Max Ludwig, Sohn des Apothekers Friedrich Ludwig, evangelisch, wurde am 13. Dezember 1882 zu Flammersfeld (Reg.-Bezirk Koblenz) geboren. Von Ostern 1893 bis Ostern 1895 besuchte ich die Rektoratschule zu Altenkirchen; dann bezog ich das humanistische Gymnasium zu Wiesbaden, wo ich Ostern 1902 das Zeugnis der Reife erhielt. Ich studierte dann zunächst 3 Semester Medizin zu Marburg und ging dann nach München. Dort bestand ich Ostern 1906 das ärztliche Vorexamen. Das Sommersemester 1906 verbrachte ich in Berlin und kehrte im folgenden Wintersemester wieder nach München zurück. Dort blieb ich bis zur Beendigung des Staatsexamens im Januar 1909. Mein praktisches Jahr leistete ich an den Krankenhäusern zu Koburg und Aschaffenburg ab. Seit meiner Approbation habe ich ärztliche Vertretungen übernommen.